



# DITN



DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS

## CONTENTS

EDITORIAL：膵β細胞の高血糖毒性	金藤 秀明
Diabetes Front：日本糖尿病眼学会の糖尿病眼合併症への取り組み	
…………… ゲスト：堀 貞夫 ホスト：渥美 義仁	
連載：ここで導入！外来インスリン導入のノウハウ①	河盛 隆造
連載：実践 サルコペニアと運動療法①	山田 実
ZOOM UP：糖尿病と健康食品①	高橋 久仁子
BOOK：最新 尿検査	菊池 春人
Q&A：糖尿病治療薬SGLT2阻害薬の腎作用メカニズム	西山 成

監 修●岩本安彦 門脇 孝 河盛隆造 田嶋尚子  
 編 集 長●渥美義仁  
 編集委員●武井 泉 浜野久美子  
 松岡健平 (特別編集委員)

発行所/株式会社メディカル・ジャーナル社  
 発行人/鈴木 武  
 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目7番10号  
 TEL.03(6264)9720 FAX.03(6264)9990

## EDITORIAL



### 早期インスリン導入でβ細胞を保護する

#### 膵β細胞の高血糖毒性(ブドウ糖毒性)

糖尿病状態において膵β細胞が慢性的に高血糖に曝されると、β細胞は徐々に疲弊して、インスリン生合成、分泌が低下し、糖尿病状態はさらに悪化する。こうした現象は、β細胞高血糖毒性(ブドウ糖毒性)と呼ばれ、臨床的にも広く知られている。この高血糖毒性に酸化ストレスの増加、また(インスリン遺伝子の重要な転写因子である)PDX-1あるいはMafAの発現や活性の低下が関与する<sup>1)</sup>。さらに、糖尿病状態ではβ細胞膜上のインクレチン受容体発現が低下し、こうした現象もβ細胞高血糖毒性に関連している可能性がある。高血糖状態においては、ミトコンドリア内電子伝達系の活性化、非酵素的糖化反応(グリケーション反応)などを介して酸化ストレスが増加する。また、膵島には抗酸化系酵素の発現が極めて少ないために、他の組織、臓器に比し酸化ス

トレスの影響を強く受ける。実際に、酸化ストレスマーカーは2型糖尿病モデルマウスの膵島において増加しており、こうした酸化ストレスがβ細胞高血糖毒性に関与していると考えられる。

#### 膵β細胞高血糖毒性とインスリン転写因子

インスリン遺伝子の発現は酸化ストレスにより低下しやすく、それに伴ってインスリン生合成、分泌低下を招く。また、インスリン遺伝子の転写因子PDX-1の発現および活性も、やはり酸化ストレスによって低下する。β細胞高血糖毒性の分子メカニズムとして、酸化ストレスの増加やPDX-1の不活性化が関与することが示唆されている。また、MafAは(PDX-1と並んで)極めて重要なインスリン遺伝子の転写因子であるが、糖尿病状態ではPDX-1が発現低下するより

も早期から、より著明にMafAの発現が低下する。健常マウスの膵島においてはMafAの発現は変化しないが、糖尿病モデルマウスの膵島においては週齢とともにMafAやインスリンの発現が減少する。さらに糖尿病モデルマウスにおいてβ細胞特異的にMafAを高発現させることによって、β細胞は高血糖毒性から保護され、糖尿病も軽減することも報告されている<sup>2)</sup>。このような結果から、β細胞高血糖毒性の分子メカニズムとしてPDX-1やMafAの発現抑制が関与していると考えられる。

## 膵β細胞高血糖毒性とインクレチンシグナル

インクレチン (GLP-1、GIP) は膵β細胞膜上に存在する受容体に結合後、細胞内cAMPを増加させて、インスリン分泌促進、β細胞のアポトーシス抑制、さらにβ細胞増殖促進などの機能を発揮する。このようにインクレチンはβ細胞に対して、さまざまな重要な役割を果たしているが、糖尿病状態ではこのGLP-1およびGIP受容体の発現が低下する。このような変化はインスリン療法、あるいは(SGLT2阻害薬の原点である)フロリジンで血糖を是正することによって認められなくなることから、高血糖自体がインクレチン受容体発現を低下させていると考えられる。さらに、糖尿病ラットから単離した膵島においてはGLP-1あるいはGIP応答性インスリン分泌が低下している。こうした結果は、インクレチン受容体の発現低下がβ細胞機能障害に関連していることを示唆している。さらに、GLP-1およびGIP受容体の発現低下は2型糖尿病症例においても報告されている。このような結果から、インクレチン受容体の発現低下が(糖尿病状態で認められる)インクレチン効果の低下と関連している可能性があり、さらに膵β細胞機能障害とも関連している可能性なども考えられる。

## β細胞高血糖毒性を考慮した2型糖尿病治療

膵β細胞をブドウ糖毒性から解除して、β細胞障害をできるだけ遅らせることが臨床上極めて重要であるが、そのための手段の1つとして、やはり早期インスリン導入が重要と考

えられる。実臨床の場においては、さまざまな経口血糖降下薬が試みられ、かなり多くの種類の経口血糖降下薬にても血糖コントロールが不良の際にインスリンが使用されることも多い。しかし、このようにインスリン療法を最後の手段として温存していると、その間に高血糖毒性のためにβ細胞機能は大幅に低下し、インスリンを使用しても内因性のβ細胞機能の回復は望めなくなる。こうしたことを回避するため、血中、尿中Cペプチドなどのβ細胞機能がある程度以上保たれている際に、インスリンを導入して高血糖毒性を解除することが重要である。

また、糖尿病状態においては高血糖毒性などのためにGLP-1およびGIP受容体の発現が低下していることから考えると、β細胞に高血糖毒性がかかってしまっている場合には、DPP-4阻害薬をはじめとするインクレチン関連製剤の効果が得られにくい。実臨床においても、β細胞機能が低下した症例においては、インクレチン関連製剤の効果が得られにくいことはよく経験される。実際、インクレチン製剤を糖尿病の早期に投与する群と進行期で投与する群と比較検討すると、早期投与ではかなり効果が大きく、同じ薬剤でも遅れて投与するとその効果がかなり乏しくなることも報告されている<sup>3)</sup>。

また、高血糖毒性などのためにβ細胞機能が低下している場合には、インスリン療法などにてβ細胞を高血糖毒性から回避させてからインクレチン製剤を用いた方が、より高い有効性が得られる。インスリン療法などで高血糖毒性を解除することによって、低下していたGLP-1およびGIP受容体発現が回復すること、また実臨床においても、インスリン療法で高血糖毒性を解除した後ではDPP-4阻害薬が長期的に有効であることも示されている。このような結果から、β細胞高血糖毒性を考慮すると、インスリン製剤あるいはインクレチン製剤などのβ細胞保護効果を有する薬剤を早期に投与することが重要と考えられる。

### 参考文献

- 1) Kaneto H et al. Int J Mol Sci 2015; 16: 6281-6297.
- 2) Matsuoka T et al. J Biol Chem 2015; 290: 7647-7657.
- 3) Kimura T et al. Mol Cell Endocrinol 2015; 400: 78-89.

金藤 秀明

(川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)

# 日本糖尿病眼学会の糖尿病眼合併症への取り組み

## 眼科医、内科医、コメディカルの連携が重要

**渥美** ●糖尿病網膜症は糖尿病の3大合併症であることから、内科医と眼科医の連携が必要であり、日本糖尿病眼学会は連携強化の場として重要な役割を果たしています。本日は東京女子医科大学に24年間在職され、長年、糖尿病眼合併症に取り組んでこられ、第20回日本糖尿病眼学会総会の会長を務められた堀 貞夫先生(西葛西・井上眼科病院)をお招きして、眼科医と内科医の連携、眼科領域の治療の進歩、今後の展望などをお話しいただきたいと思います。



ゲスト

堀 貞夫先生  
(西葛西・井上眼科病院)



ホスト

渥美 義仁先生  
(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター / DITN 編集長)

## 日本糖尿病眼学会 20年の軌跡

**渥美** ●最初に、日本糖尿病眼学会の設立の経緯や趣旨についてお話しただけですでしょうか。

**堀** ●わが国において糖尿病の眼合併症、特に糖尿病(性)網膜症\*が眼科領域で話題になったのは50年以上前の1960年代初めのことです。そのため日本臨床眼科学会の折に開催される「Group Discussion : GD」(専門別研究会)の1つとして、「糖尿病(性)網膜症」を1961年に立ち上げたことから始まりました。

この頃、欧米では糖尿病(性)網膜症は失明原因疾患の第1位を占める疾患として、福祉や経済の面から社会的問題として取り上げられ始めました。糖尿病(性)網膜症による中途失明は、患者個人や家族の損失のみでなく、社会的地位を築き上げつつある人の失明が社会にもたらす損失の大きさにも目が向けられました。このような医療背景のもとに専門別研究会「糖尿病(性)網膜症」は日本臨床眼科学会の折にGDとして発足したという経緯があります。

その後、年を経て回を重ねるとともに糖尿病(性)網膜症による失明対策の重要性が世界の研究目標となり、日本におけるGD「糖尿病(性)網膜症」の検討はさらに盛り上がりを見せるようになりました。この半日間の専門別研究会の参加者は毎回500人を超えるようになり、応募演題が発表しきれず、積み残しになる演題が毎回数題出ていました。

また、GDに参加される熱心な内科医と眼科医がフリー

トークできる場所として、GDとは別個に「糖尿病(性)網膜症臨床研究会」を立ち上げ、東京女子医科大学の臨床講堂を使った会を年1回、6年間行いました。1995年に、この2つの研究会を合併した形で改称して「日本糖尿病眼学会」が発足しました。「糖尿病に関する合併症を広く取り上げ、医師とコメディカルの枠をはずして情報と意見を交換すること」を第一目標としています。

会員数や参加者は眼科医が圧倒的に多かったので、学会を運営する理事は眼科：内科=3：1として、総会長も眼科医が3回、内科医が1回という割合にしています。第14回総会までは単独の学会として開催し、参加者は700～1000人、一般演題数は60～100を超えています。第15～19回総会は眼科系学会、または内科系学会と合同開催しましたが、合同開催の場合、白熱した専門的な討論が展開されるも、内科医、眼科医のどちらかが居場所を失う場面があるため、2015年3月に開催された第20回日本糖尿病眼学会総会では、20回目と節目に当たるため初心に返って単独開催にしました。

このような経緯から、学会としては20周年ですが、研究会から数えてみると50年以上は経っている歴史ある会です。

## 職種を超えて本音で話せる学会

**渥美** ●堀先生は日本糖尿病眼学会に長年かかわられていますが、振り返っていかがでしょうか。

**堀** ●最近では失明、あるいは重症の患者が減少しています。内科の先生方が努力されて、重症者が少なくなったのは確か

です。

最初、日本糖尿病眼学会を立ち上げた頃は、内科の先生方が多く参加されました。しかし、眼科医が治療に関する手術方法や検査方法など専門分野の話し合いになると、どうしても内科医が討論に入っていけなくなってしまいます。逆にわれわれ眼科医が内科の先生方の血糖コントロールに関して口をはさむわけにはいきません。そのような背景から、内科医の参加者が減少している傾向があります。

本当の意味での日本糖尿病眼学会の進むべき道は、大きく2つあると思います。1つは、チーム医療として疫学的なことも含めて話を進めていくこと、もう1つは糖尿病網膜症の進行を抑制するための血糖コントロールをどうしたらいいか、失明につながる合併症の治療をどのように効率良く進めていくか、という話をする場にあることです。

今回、第20回日本糖尿病眼学会総会はコメディカルプログラムに「糖尿病網膜症患者に寄り添うケア」「いまさら聞けない糖尿病網膜症の画像の見方、撮り方」などを設け、コメディカルスタッフが積極的にディスカッションに参加する場として設定しました。眼科医、内科医、コメディカルの垣根を越えて本音で話せるディスカッションを行うことは会設立当初からの理念です。

## 眼科領域の治療や検査の進歩

**渥美**●眼科領域の治療や検査などで、内科医も知っておいたほうが良いトピックをご紹介します。

**堀**●まず、治療に先立つ検査に関しては、10年前に比べたら別世界です。一番大きかったのは、光干渉断層計(OCT: Optical Coherence Tomography)の進歩です。OCTは生体のまま網膜の断層撮影を行う装置で、その画像はあたかも摘出した眼球をパラフィン切片により顕微鏡で観察するのと同等の精度と再現性を持っています。これによって最も恩恵

を受けているのは糖尿病黄斑浮腫の患者です(図1)。非侵襲的に、しかも数秒のスキニングで解析可能で、解像度は年々上がっています。

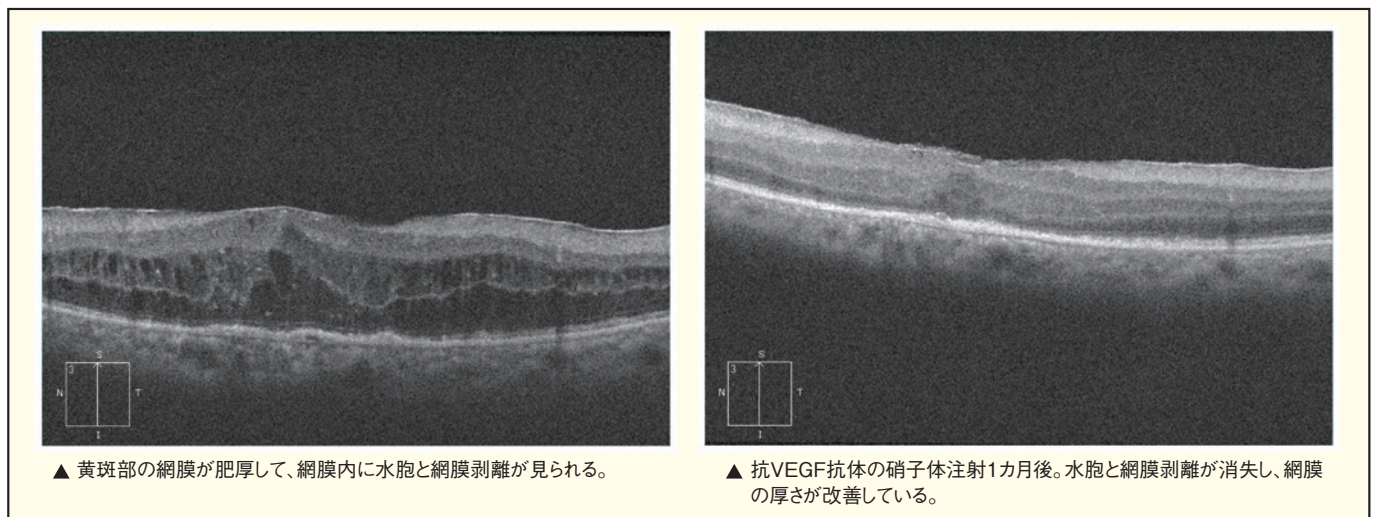
**渥美**●それが分かると、治療上どの辺が違うのでしょうか。  
**堀**●黄斑浮腫の重症度が鮮明な画像で確認できるとともに、肥厚した網膜の厚みを計算することで立体的、かつ高精度に浮腫を測定できるようになりました。これと視力を比較検討することで、治療が必要な段階かどうかが分かります。黄斑浮腫の場合、以前から行われている治療はレーザー光凝固ですが、もう1つ最近開発された抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体療法があります。これは黄斑浮腫の原因となる障害された網膜血管に抗VEGF抗体を作用させることで、血管透過性亢進を抑制して、網膜血管からの血漿成分の漏出が抑えられ、浮腫が取れるという有効性が高い治療です。抗VEGF抗体を使って治療した場合、治療前の黄斑浮腫の程度、むくみの度合いをOCTを見て、例えば治療3カ月後などに再びOCTで見ると治療前と比較でき、しかも浮腫の程度が網膜の厚さの数字として出てきます。以前は自覚的な視力で判断することがほとんどで、客観的な評価が出にくかったので、大きな進歩です。

そして、抗VEGF抗体はもともと加齢黄斑変性に対する適応でしたが、黄斑浮腫に効く抗VEGF抗体「ルセンチス®」が保険適用薬剤として承認され、最近では「アイリーア®」という薬も開発され、どちらが有効なのか現在検討中です。ただ、効果持続期間が1~2カ月で、多くの場合、再発があるため、注射を繰り返し行うよう推奨されています。

**渥美**●確かに、私の患者でも抗VEGF抗体を注射したときはよく見えるようになって、でもまた繰り返しやらなければいけないと言われ、保険が利いても1回数万円と高いので打ち続けることを心配していました。その辺りはいかがでしょうか。

**堀**●抗VEGF抗体を注射すれば多くの症例で効いて視力が

図1 糖尿病黄斑浮腫のOCT写真

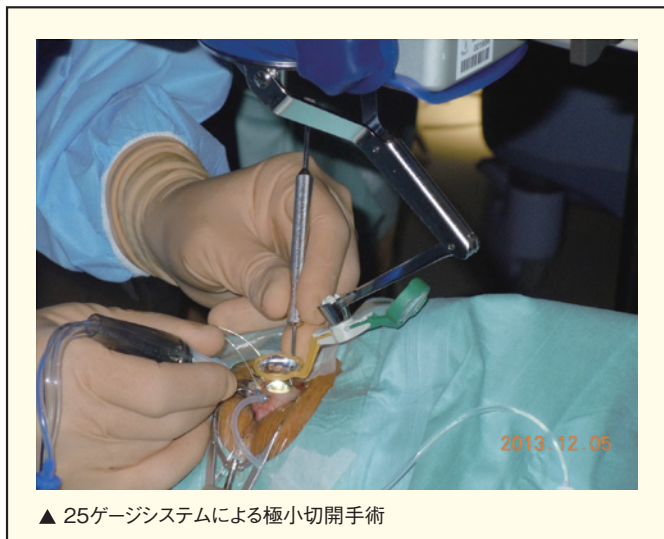


回復することが分かっているため、高額であったとしても、われわれは放っておくよりは治療を続けることを勧めています。ただ、何回か注射していると効果が安定してきて、注射の必要な回数が少なくなり、そのうち注射しなくても大丈夫になる場合もあります。

**渥美**●硝子体手術、レーザー光凝固の進歩はいかがでしょうか。

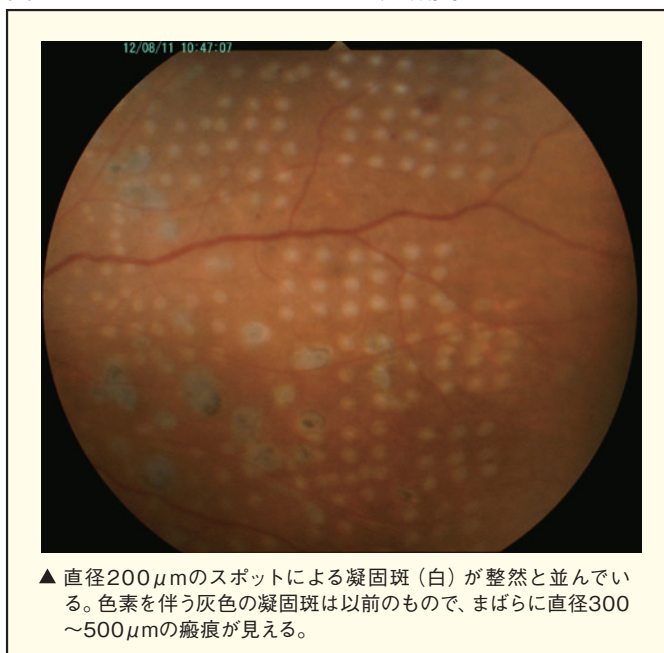
**堀**●硝子体手術の技術は大きく進歩して、機器の開発も進んでいます。従来の硝子体手術では、採血する針と同じくらいの太さの20ゲージの機器を眼内に挿入し、手術終了時に縫合していましたが、今は極細の25～27ゲージの機器を使うシステムが開発されました。ファイバースコープでも25～27ゲージの細さです。極小切開なので眼球への侵襲が少なく、縫合する必要がないため手術時間が短縮されました(図2)。

図2 糖尿病網膜症に対する硝子体手術



▲ 25ゲージシステムによる極小切開手術

図3 PASCALによるレーザー光凝固



▲ 直径200 $\mu$ mのスポットによる凝固斑(白)が整然と並んでいる。色素を伴う灰色の凝固斑は以前のもので、まばらに直径300～500 $\mu$ mの瘢痕が見える。

さらに、レーザー光凝固装置の進歩も大きいです。従来では網膜の虚血部分に1個1個照射して患者の痛みも強かったのですが、米国で開発されたレーザー網膜光凝固装置PASCAL (PAttern SCAn Laser)は、短時間に多数の照射が可能です(図3)。従来のレーザー装置に比べて痛みが格段に少なく、治療時間も短く、血管などに対する障害が少ないようです。

効果という観点からすると、10年くらい経たないと本当の安全性や有効性は正しく評価できないと思いますが、少なくとも短期間で見ている限りは今までのレーザー光凝固と同じくらいの効果を感じます。

## 眼科医、内科医、 コメディカルスタッフの連携

**渥美**●日本糖尿病眼学会の役員として、今後の展望をお話いただけますでしょうか。

**堀**●日本糖尿病眼学会は設立以来、眼科医と内科医の連携強化に大きな役割を果たしてきました。これからはコメディカルスタッフを含めた連携を行い、患者教育が重要になると思います。

私は東京女子医科大学を退職して3年になり、この間いわゆる市中病院の眼科単科病院で働いていますが、医師の人数や、医師とコメディカルスタッフの割合など大学病院と全然違います。1人の眼科医が1日に70～80人もの患者を診ていると、糖尿病患者1人1人に詳しく説明する時間がなく、コメディカルの方々に頼ってしまっている部分があります。実際に、自分の糖尿病網膜症がどのステージにあるか正確に理解している患者はごく少数です。われわれが教えているつもりでも、例えば外来が3カ月に1回だとすると、3カ月前に説明したことを覚えている患者はわずかです。われわれも日常診療の中で、糖尿病患者だけを診ているわけではないので、懇切丁寧に説明する時間が十分とれません。

それで現在、私どもの施設ではコメディカルスタッフに月1回集まっただき、コメディカルにできることを話合っています。その中で、この状況を話すと「私たちが診察後に糖尿病眼手帳を見せながら説明します」と言ってくれました。これはチーム医療として最高の連携だと思っています。コメディカルと一緒にやっていくことが、最も能率の良いやり方だと肝に銘じました。

糖尿病療養指導士はなかなか眼科領域までは入らないことが多いのですが、今回の学会で大学病院に勤務する糖尿病療養指導士の方が、眼科領域の糖尿病教室を行っているという講演がありました。症例の写真や経過を話すことで継続受診の必要性やレーザー治療の重要性を強調して、講義の最後に糖尿病眼手帳を配布し、活用方法を説明するという内容です。ここまでやっている施設があることに感心しました。や

はりコメディカルの人たちが自主的に介入し、改善しようという気持ちになってくれることが一番ありがたいですね。

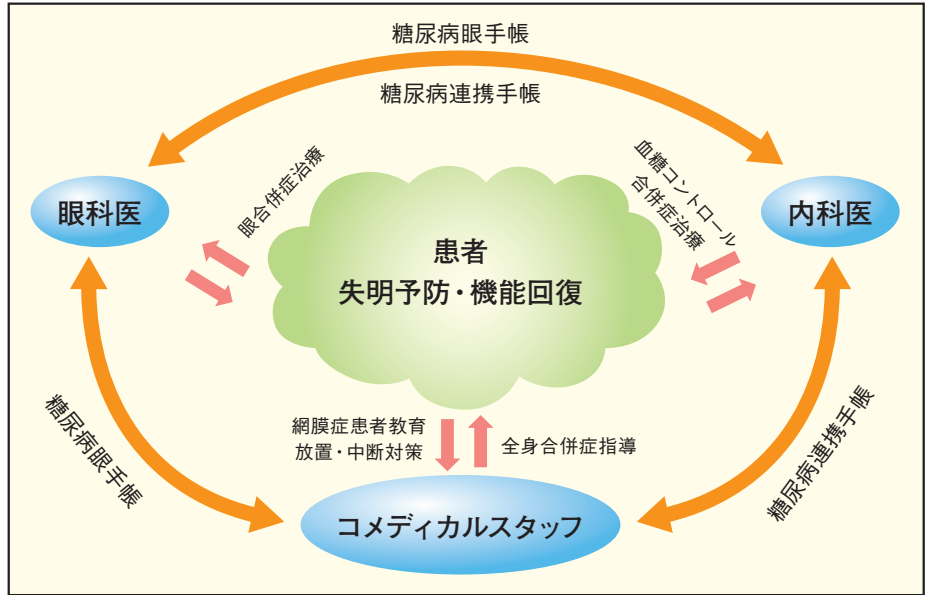
糖尿病患者の失明予防・機能回復のための医療スタッフの連携相関は、以前は「患者」「眼科医」「内科医」のトライアングルを私は想定していましたが、コメディカルが重要と思い、今は図4のような連携をイメージしています。

渥美●この連携は今後抜けなくてはなりませんね。本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

※1990年代初めまで(性)をつけていた。

図4 糖尿病眼合併症における眼科医、内科医、コメディカルスタッフの連携



ここで導入！外来インスリン導入のノウハウ①

## 2型糖尿病に対する 外来診療でのインスリン療法導入を再考しよう

●河盛 隆造<順天堂大学大学院医学研究科(文部科学省事業)スポーツロジセンター>

### インスリンは未だに magic, miracle drug

インスリンは発見され、臨床応用されて93年経つが、未だに magic, miracle drug である。医学の、他のいずれの分野を見ても、インスリンに勝る薬はなかろう。インスリンにとって替わる薬が未だに登場しないのだから。

1型糖尿病に対するインスリン療法は、「皮下投与という非生理的なルートによる補充療法」といわざるを得ない現状ではあるが、近未来に膵β細胞再生により全治できるようになるまでの“繋ぎの手段”と前向きに捉え、それまで、できうる限り良好な血糖応答を、低血糖を回避しつつ持続すべきであろう。

一方で、2型糖尿病に対するインスリン療法導入が、ますます後回しになり、遅きに失しているのではなかろうか。その一因として、DPP-4阻害薬を始めとする種々の経口糖尿病薬の登場があることは容易に推測できよう。しかし、これらの経口糖尿病薬は、「膵β細胞からの内因性インスリン分泌がわずかであれ認められる際のみ効果を発揮する」ことを理解しておくべきであろう。

### インスリン療法は“最後の手段”ではない

一般に糖尿病診療にあまり興味をお持ちでない多くの先生方は、「2型糖尿病のインスリン療法は、“最後の手段”」と考えておられるようだ。現実には、各地域でのインスリン療法に長けた先生方に、「経口糖尿病薬ではコントロールが不良の状況が続いています。血管障害も進行し始めました。インスリン分泌が枯渇してきたと考えられますので、インスリン療法を開始してください。以降よろしくお願います」と紹介されてくるケースはとても多い。

そこで、外来診療で緻密に投与インスリン製剤を選択し、注射回数や投与量の調整を図っていくことになるが、残念なことに、年余にわたりインスリン療法から離脱できない例が少なくない。患者は「『2型糖尿病だから、ずっと経口薬でいいですよ』と言われてきたのに、なぜ1型糖尿病と同様になってしまったのですか?」と不満を口になさる。

最近の分子生物学研究の発展により、軽度の高血糖の持続が、酸化ストレスなど種々の機序を介して膵β細胞インスリン分泌能を急速に低下させることが示されてきた。永年にわたり、臨床の場で経験的に知っていたことが分子レベルで証明され始めたといえる。

### インスリン分泌動態の把握が成功のカギ

筆者は1976年にベッドサイド型人工膵島を開発し臨床応用を開始した。

静脈から持続的に血液採取、4分遅れで自動的に連続的に血糖値を測定し(sensor)、コンピュータがプログラムに従って計算し(controller)、インスリンを静脈内に minute-by-minute basis で注入する(effector)、feedback-loop device である。このシステムにより血糖応答の正常化を維持していると、2型糖尿病では短期間に注入インスリン率が減少したりすることから、内因性インスリン分泌力の回復やインスリン感受性の改善がダイナミックに見られることが示された。

以上の知見から、完全に永久にインスリン分泌を失った1型糖尿病の病態が“不可逆的”“静的”であるとすれば、2型糖尿病のインスリン分泌動態やインスリンの働きの程度は“動的”で、時には“可逆的”ですらあるといえる。刻々と変動する対象患者のインスリン分泌特性や作用特性を、各時点での確に把握することが、2型糖尿病のインスリン療法を始めとする薬物療法を成功させるカギとなる。

本連載では、本紙の読者が教師となって、糖尿病を診ている医師を対象に、よりの確な時期に、より効果的なインスリン療法を開始して下さるよう、どのように説明していけばいいのか、共に考えていきたい。

### 足らないインスリン分泌量を 的確に補てんする

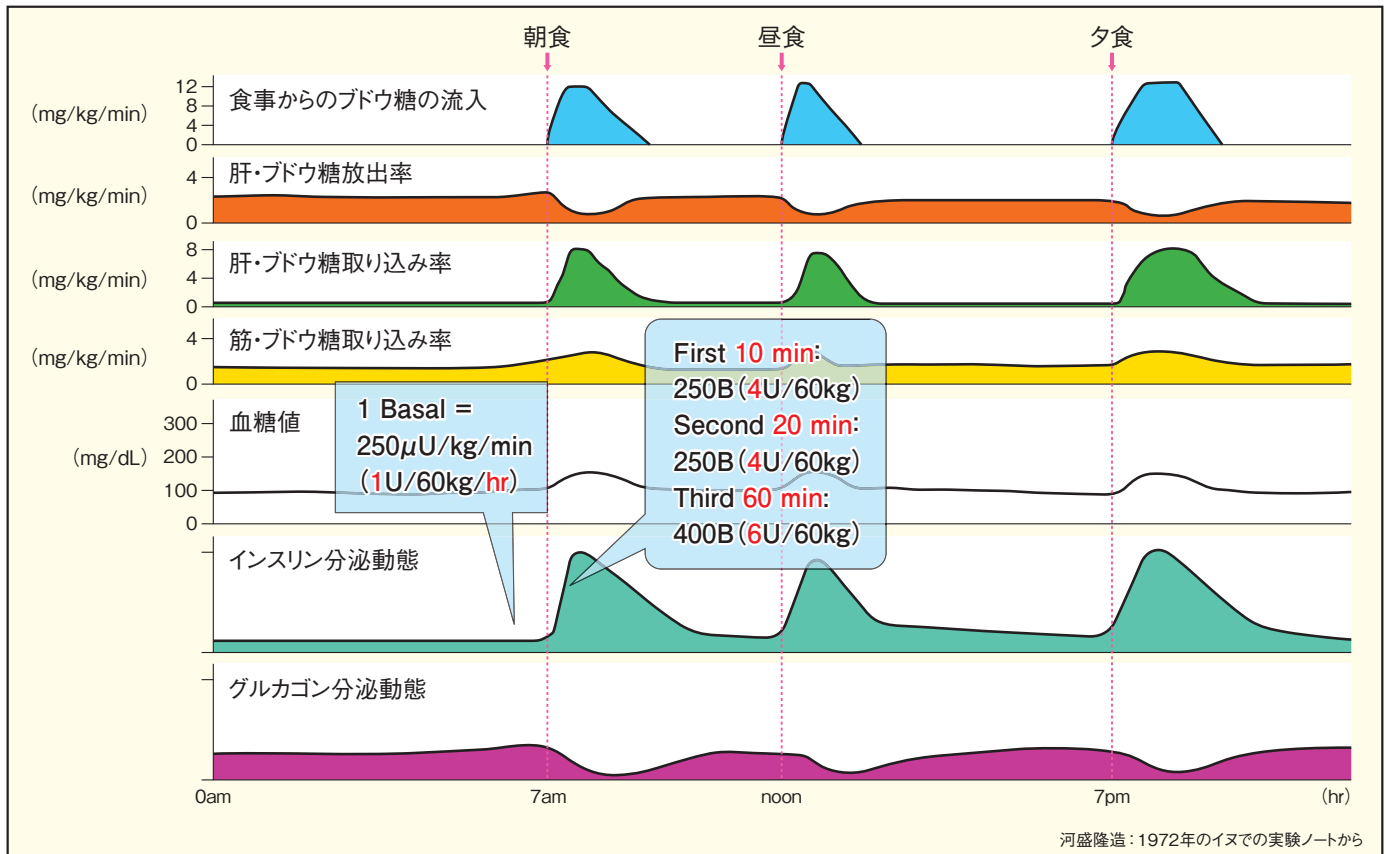
2型糖尿病のインスリン療法は、“足らないインスリン分泌量”を、“足らない時間帯”に、“過不足なく”的確に補充することが必須となる。そもそも健常人はどの程度のインスリンをどのような形で24時間にわたって分泌しているの

であろうか。筆者は43年前にイヌに、radio-isotope tracer dilution法を駆使して、rate of glucose appearance (Ra: 絶食時には肝・ブドウ糖放出率がその大半を占める)、rate of glucose disappearance (Rd: 絶食時には筋・ブドウ糖取り込み率がその大半を占める)を計測し、それらの制御因子の解析をしていた。正常イヌで、摂食時や運動時の血糖応答、Ra、Rd、末梢血インスリンレベル、グルカゴンレベルなどを測定したのち、臍を全摘出し、門脈内にカニューラ数本を留置し、門脈内にインスリン、グルカゴン、ブドウ糖を種々の率で注入し、正常イヌの糖代謝動態を再現する注入率を検討した。基礎一定率でのグルカゴン注入時、インスリンを門脈内に250 $\mu$ U/kg/minで注入した際の末梢血インスリン値は5 $\mu$ U/mL内外であり、正常血糖値を維持した。そこで、250 $\mu$ U/kg/minを注入率1Bと規定した。ブドウ糖を経口糖負荷時の腸からの吸収動態に一致させて門脈内に注入した(30分で1g/kgのブドウ糖が急速に吸収さ

れた状況を再現した)際の末梢血血糖応答正常化を再現するためのインスリン注入率は、最初の30分に合計平均値で500Bが必要であり、90分の合計必要量は900Bであった(図)。具体的には、体重60kgの健常人において24時間にわたり、毎時間約1単位のインスリンが分泌され、それにより肝・ブドウ糖放出率と全身細胞・ブドウ糖取り込み率が一致し、正常血糖値を維持している。一方、食事摂取時には血糖値の上昇に対応して、時間の遅れ少なくインスリン分泌がみられ、1時間以内に10単位程度が分泌され、食後血糖応答を正常状況に維持している、と推定される。これらの値は肥満のない、従ってインスリンの働きが低下していない1型糖尿病患者でのインスリン必要量とよく一致している。

このインスリン分泌率・パターンを再現すべく、不足分を補てんするインスリン療法を実践することが基本となる。

図 健常人にみる“糖のながれ”を再現する門脈内へのインスリン注入動態は?





# サルコペニア：総論

●山田 実(筑波大学大学院 人間総合科学研究科)

## サルコペニアのオーバービュー

近年、サルコペニア (Sarcopenia) やフレイル (Frail) といった新たなキーワードが老年学・老年医学領域で注目されている。サルコペニアは、Rosenbergらによって提唱された造語であり、加齢による骨格筋量減少を示す。わが国におけるサルコペニア有病率を検討した報告によると、おおむね一般高齢者の10～20%がサルコペニアであり<sup>1)</sup>、この有病率は加齢に伴って増加することも分かっている。また、サルコペニアは転倒・骨折や日常生活活動動作制限の原因となるだけでなく、各種疾病罹患や死亡率にも関わると言われている。加えて、サルコペニアは代謝疾患である骨粗鬆症や糖尿病、それに肥満症などとも関連することが分かっている。

## サルコペニアの定義

これまでの研究で用いられる骨格筋量の指標の多くは骨格筋指数 (SMI: skeletal muscle mass index) であり、四肢の骨格筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値が採用されている。18～40歳の若年成人の平均値マイナス2標準偏差が正常な範囲とされており、この値を下回ると骨格筋量減少と定義される。ヨーロッパのサルコペニアワーキンググループ (EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People)<sup>2)</sup> やアジアのサルコペニアワーキンググループ (AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia)<sup>3)</sup> では、この骨格筋量減少に加えて運動機能の低下 (握力低下および歩行速度低下) が認められるものをサルコペニアと定義しており、近年ではこれらのアルゴリズムがスタンダードになりつつある。そのため、ここでは

AWGSのアルゴリズムに従ってサルコペニアの定義を解説する (図1)。AWGSでは、身体機能は歩行速度もしくは握力を参考にしており、通常歩行速度が $\leq 0.8\text{m/sec}$ 、握力が男性 $< 26\text{kg}$ 、女性 $< 18\text{kg}$ のいずれか一方でも該当する場合に身体機能低下と定義される。SMIは二重エネルギー X線吸収法 (DEXA) および生体電気インピーダンス法 (BIA) のそれぞれで基準が設けられており、DEXAの場合であれば男性 $< 7.0\text{kg/m}^2$ 、女性 $< 5.7\text{kg/m}^2$ が、BIAの場合であれば男性 $< 7.0\text{kg/m}^2$ 、女性 $< 5.7\text{kg/m}^2$ がカットポイントとなっており、これらを下回った場合に骨格筋量減少と定義される。

このようなアルゴリズムで定義されるサルコペニアであるが、DEXAやBIAはどのような医療機関でも設置してあるというわけではなく測定が困難な施設も少なくない。そこで、飯島らが考案したスクリーニング検査 (指輪っかテスト) を紹介する<sup>4)</sup>。このテストは非常に簡便であり、両手の親指と人差し指で円 (輪っか) を作り、この輪っかを下腿最大膨大部 (ふくらはぎ) に当てはめるというものであり、次のように判定する。①輪っかよりも下腿部 (ふくらはぎ) の方が大きく指が届かない場合: 正常、②ちょうど輪っかの

図1 AWGSによるサルコペニアのアルゴリズム<sup>3)</sup>



サイズと合う場合：サルコペニア予備群、③輪っかの方が下腿部(ふくらはぎ)より大きく隙間が生じる場合：サルコペニア(図2)。この方法は非常に簡便であるが、極めて妥当な方法である。前述のSMIは骨格筋量を身長補正することで、どの対象者でも共通した指標として用いられている。指輪っかテストでは被験者自身の指を用いることで、おおよそ身長補正した状態での下腿最大膨大部計測を実施していると言え、スクリーニング検査としては有用であると考えられる。

## サルコペニア肥満とは

サルコペニアと同様に注目されているのがサルコペニア肥満(Sarcopenic-obesity)である。これは、サルコペニアに肥満が合併したものを指し、シンプルなサルコペニアに比べて日常生活活動動作の制限を来しやすく、心血管イベントの発症リスクが高まり、そして死亡リスクまでも高まることが報告されている。しかしながら、サルコペニアのようにコンセンサスによってアルゴリズムが報告されているようなことはなく、肥満の定義としては体脂肪率、体脂肪量、BMI(body mass index)、腹囲、それに内臓脂肪面積など、さまざまな指標が用いられており、いまだ明確な基準は存在しない。

その中で、われわれは1882人の地域在住高齢者を対象にAWGSの定義でサルコペニアを判定し、さらにBMIが25以上のものをサルコペニア肥満として有病率を検討したところ、シンプルなサルコペニア有病率が18.9%であったのに対して、サルコペニア肥満の有病率は3.8%となった<sup>5)</sup>。なお、サルコペニア肥満に対する介入効果の検証についてはいまだ十分になされておらず、今後の重要な課題の1つである。

図2 サルコペニアのスクリーニング法(指輪っかテスト)<sup>4)</sup>



## フレイルとは

フレイルについても少し解説しておく。フレイルは、元来『虚弱』や『衰弱』と訳されていた frailty を日本人に馴染みやすいようにと、2014年に日本老年医学会のステートメントによって報告された造語である。そもそもフレイルは要介護状態と健常な状態の中間的な状態のことを指し、要介護に移行するリスクが高い一方で、適切な介入によって健常な状態へと戻すことができることが可能とされている。このフレイルには、身体的フレイル、認知・精神的フレイル、それに社会的フレイルという3つの側面があり、サルコペニアと身体的フレイルはオーバーラップする部分が多いとされている。現在、フレイルの定義として国際的に最もよく用いられているのがFriedらの提唱したものであり、これには①体重減少、②歩行速度低下、③握力低下、④活動度低下、それに⑤活力低下が含まれる<sup>6)</sup>。このFriedらの定義を一部日本版に修正して日本人のフレイル有病率を調査した研究では、一般高齢者の約10%がフレイルに該当すると報告されている<sup>7)</sup>。

今回はサルコペニアの概要について解説した。次回(8月号掲載予定)以降には実際の介入方法の説明も加えながら解説を行う。

### 参考文献

- 1) Yamada M, et al. J Am Med Dir Assoc 2013; 14(12): 911-915.
- 2) Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing 2010; 39(4): 412-423.
- 3) Chen LK, et al. J Am Med Dir Assoc 2014; 15(2): 95-101.
- 4) 飯島勝矢. 臨床栄養 2014; 125(7): 788-789.
- 5) 山田実, ほか. メタボリックシンドローム 2013; 10(1): 29-36.
- 6) Fried LP, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56(3): M146-156.
- 7) Shimada H, et al. J Am Med Dir Assoc 2013; 14(7): 518-524.

## ZOOM UP

## 糖尿病と健康食品①

●高橋 久仁子(群馬大学名誉教授)

## はじめに

かつて、食品に「効能・効果」的な文言、すなわち「機能性」を書くことは禁じられていた。しかし、1991年に「特定保健用食品」(トクホ)制度が誕生し、厚生労働省(現在は消費者庁)の審査に合格すれば「血糖値が気になる方に適しています」のような表示が可能となった。そして2001年には「栄養機能食品」制度が設けられ、ビタミンやミネラルを一定量(上限値以下・下限値以上)含む製品には所轄官庁への届出不要でその栄養成分の機能を表示できるようになった。さらに2015年4月1日には「機能性表示食品」制度が導入され、「機能性」を表示できる食品類が増えた。

これら以外にも「効能・効果」をほのめかし暗示する、いわゆる「健康食品」はすでにたくさんある。「健康食品」類をめぐる状況は複雑さを増している。

本稿は2回にわたり「健康食品」類の問題性やトクホの効果の程度、そして新たに発足した機能性表示食品の現状を紹介する。

## 「健康食品」が包含する問題性

何らかの健康効果を期待し、経口摂取する製品を「健康食品」と総称している。そのうち医薬品を連想させる形態(錠剤、カプセル、粉末など)の製品を「サプリメント」と呼び分ける風潮もあるが、学術的にも行政的にも何ら定義はない。

「健康食品」の“有益性”に関する情報は、科学的根拠の有無にかかわらず産業界や宣伝広告を含めたメディアから大量に提供されている。しかし、“有害性”に関する情報は乏しい。

巧みな宣伝広告は、糖尿病の療養行動に「健康食品」が有用であるかのように思い込ませ、患者の購買欲をそそる。筆者は「健康食品」およびその宣伝広告が包含する一般的な問題性を次のような10項目に分類している。この他、経済被害も無視できない。

①**有害物質の含有**：肝臓に有害作用をもたらすニトロソフェンフルラミンが添加されていた中国製痩身用健康食品で3人が死亡し、800人以上が肝障害を被った事件は2002年のことだった。2013年12月には米国の痩身用「健康食品」が原因と疑われる肝炎が国内で2例報告されている。

## 高橋 久仁子 先生 ■Profile

食生活教育、特に食べものや栄養が健康と病気に与える影響について、熱狂的、あるいは過大に信じる「フードファディズム」という概念を紹介し、長年研究を行っている。著書『「食べもの情報」ウソ・ホント』『「食べ物神話」の落とし穴』(ブルーバックス)など。

②**医薬品成分の含有**：中国から個人輸入したグリベンクラミド添加の糖尿病薬(国内未承認薬は「健康食品」扱い)による死亡事故が国民生活センターから報告されている(1998年)。また、糖尿病への効果を暗示する国内の製品で、低血糖症を起こした事例が2003年にあった。これは中国から輸入した原材料にグリベンクラミドが添加されていたとのことであった。

③**一般的な食品成分でも病態によっては有害**：腎機能が低下している人に蛋白質関連物質であるプロテイン製品やコラーゲン、アミノ酸配合製品は不適である。鉄制限食が必要なC型慢性肝炎の患者が鉄含有製品を大量にとってはいけない。

④**抽出・濃縮・乾燥などによる特定成分の大量摂取が問題を惹起**：宣伝広告の常套句、「医薬品ではありません。食品だから安全です」に根拠はない。たとえ「それ」が食品そのものや食品含有成分であっても、抽出・濃縮・乾燥などによって「それ」を大量に摂取すると、元の食品を大量に食べることでは起こりえない有害事象を引き起こすことがある。 $\beta$ -カロテン補給による喫煙者の肺がん罹患率増加、 $\alpha$ -リポ酸錠剤摂取によるインスリン自己免疫症候群、アルコール抽出緑茶成分の錠剤摂取による肝障害など、事例はたくさんある。

⑤**高齢者の代謝に過剰な負担**：高齢者は元気そうにみえても身体機能全般が若年者よりも低下している。そのため「健康食品」が含有する物質をスムーズに代謝できず、問題を引き起こすことがある。自己判断で「体に良かれ」と摂取した物質が、実は体内で処理するために体に余計な負担をかけている可能性があることは気づかれにくい。

⑥**医薬品服用者での薬剤との相互作用**：利用している「健康食品」によっては、服用中の医薬品の効果を強めたり弱めたりすることがある。高麗人參(朝鮮人參)はインスリンの作用を強める恐れがあるため、糖尿病薬の作用を増強する可能性があるとしてされている。また、ワルファリンの服用者が「膝に良いから」とグルコサミンを、あるいは認知症予防にとイ

チョウ葉エキスを摂取していると、出血傾向を増強することが疑われている。

⑦**食生活改善の錯覚**：ビタミンやミネラル、食物繊維などを配合した製品を摂取しても野菜不足は解消されない。野菜乾燥粉末を粒化した製品を摂取しても、1日に必要な野菜の1割にも相当しない。これらを利用して「体に良いこと」をしたような錯覚に陥ることは、根本的な食生活の改善を忘れさせ、結果的に不健康な状況を継続させることにつながる。

⑧**生活習慣見直し不要の錯覚**：「健康食品」の宣伝広告では「こんな方におすすめ」として「喫煙する方・運動不足が気になる方・甘いものをよく食べる方・宴席が多い方」などをよく見かける。このような人々がまず行うべきは、「禁煙する、運動する、甘いものの摂取量を減らす、宴席回数を減らす」である。このような「おすすめ文言」は、これらの実践

は不要で、この製品を利用すれば問題解決できるかのような印象を与え、生活改善の必要性を忘れさせてしまう。

⑨**治療効果の過信で医療を軽視**：「がんに効く」などの虚偽宣伝で、標準医療を受ける機会を逸し、重篤な事態を招く人がいる。基本的な療養行動を無視したまま良好な血糖管理ができるかのようにほめかす製品もある。無責任な情報によって、患者を通常の医療から遠ざけさせることは人命を軽視している。

⑩**非食品の食品化**：イチョウの葉やハチヤニに食用歴はない。これら「食品ではないもの」が「イチョウ葉エキス」や「プロポリス」という「健康食品」になると「食品」の範疇に入ってしまうのは解せない。

(次回DITN 7月号に続く)

## BOOK

## 最新 尿検査 その知識と病態の考え方

- 著者：河合忠/伊藤喜久/堀田修/油野友二
- 出版年月：2014年9月
- 判型：B5
- ページ：155頁、オールカラー
- 出版社(問い合わせ先)：  
株式会社メディカル・ジャーナル社  
TEL 03-6264-9720 FAX 03-6264-9990
- 価格(税込)：3,780円



### ●改訂版出版と聞いて大喝采

筆者が臨床検査医として尿検査に本格的にかかわったのは30年近く前になる。それ以降、いつの間にか本書の前版である「尿検査 その知識と病態の考え方」(1992年刊)が座右の書となり、そこから得た知識は非常に有用で、今でも生きている。特に、腎臓の解剖生理、尿試験紙検査の原理などの図表はとてもしっかりと分かりやすく、講義・講演などで繰り返し使わせていただいた。とはいえ、初版はすでに20年以上経ち、一部古くなった部分も気になっていた。そのため今回の改訂の話を知ったときは、心中大喝采したものである。

### ●あらゆる面でさらに内容充実

今回の改訂版は総ページが約2割強増えているが、現在あまり行われない検査は整理され、実質的な増加はさらに多い。このページ増のなか、前版の尿試験紙検査解説部分の良さを保ちつつも、それ以外の項目が充実している。1つは尿沈渣で、失礼ながら前版はいわばおまけに近い印象だったが、改訂版では写真が大幅に増え、沈渣成分の解説も加えられ、簡易教科書としても十分使用できる。また、疾患に関す

る項目も本書のポイントである。具体的には「病態と疾患」として、糸球体疾患を整理し、特にネフローゼ症候群をきたす疾患については詳記されている。また付録では尿検査に関連する臨床的なガイドラインや診断基準が簡潔に掲載されている。さらに今回加えられた「take note」も尿検査に関するトピックスをうまくとらえており、秀逸と感じた。

### ●多くの医療従事者の手元に

本改訂版はある程度できあがった後、より良いものにするため、多くの修正が入り、発行の時期が予定より遅れたとも伝え聞く。実際そのくらい力が入ったものになった。前版も多くの尿検査室に1冊常備されていたが、本書も検査室に必須のものとなろう。上述のように臨床的な利用も十分視野に入っており、臨床検査医はもちろん、臨床医、看護師など診療にかかわるスタッフにも、非常に役立つと思われる。ぜひ手元に置くことをお勧めする。

菊池 春人

(慶應義塾大学医学部 臨床検査医学)

## 糖尿病治療薬SGLT2阻害薬の腎作用メカニズム



●西山 成(香川大学医学部 形態・機能医学講座 薬理学)



糖尿病治療薬SGLT2阻害薬の  
腎作用メカニズムについてご教示ください。

(広島M.K)



### 腎臓でのグルコースの流れ

グルコースは非常に小さい分子であることから、腎糸球体においてそのまま水と一緒にろ過されると考えられている。腎糸球体でろ過する水の量(糸球体ろ過量)は日本人で1日に約1500Lとされているが、これに含まれるグルコースが水と一緒に尿(原尿と呼ばれる)に流れる。仮にわれわれの1日の平均血糖値が100mg/dLであるとする、そのままの濃度で糸球体を尿として通過するため、約150gのグルコースが腎臓から尿に出ているはずである。しかし、腎臓はそのろ過されたグルコースをすべて再吸収するので、通常われわれの尿中にはグルコースは全く含まれない。

腎臓ではSGLT2とSGLT1と呼ばれる2つのトランスポーターが、原尿のグルコースを尿細管腔から100%再吸収すると考えられている。このうちSGLT2は腎近位尿細管の上流のS1セグメントに発現し、1つのナトリウムイオン( $\text{Na}^+$ )と1つのグルコース( $\text{Na}^+:\text{グルコース}=1:1$ )を共輸送するトランスポーターであり、糸球体でろ過したグルコースの約90%がこれによって再吸収を受ける。これに対し、下流の近位尿細管のS2・S3セグメントではSGLT1のみが発現しているが、ここでは残りの10%全てのグルコースが $\text{Na}^+:\text{グルコース}=2:1$ の再吸収を受け、結果的に糸球体をろ過した100%全てのグルコースがこれらによって再吸収され、通常は尿糖が出ないとされている。

$\text{Na}^+/\text{グルコース}$ トランスポーターは、 $\text{Na}^+$ の輸送とグルコースの輸送を共役させることにより $\text{Na}^+$ の勾配を利用して濃度勾配に逆らったグルコースの輸送を行うものであり、1つの $\text{Na}^+$ と共役するSGLT2と2つの $\text{Na}^+$ と共役する

SGLT1では濃縮能力が異なる。実際、SGLT1はSGLT2に比べて約140倍強力でグルコースを輸送することが知られている。このようなSGLT2とSGLT1の二段構えのグルコース取り込み機構は実に理にかなっている。すなわち、まず近位尿細管上流のS1セグメントでは、低親和性のトランスポーターSGLT2が1つの $\text{Na}^+$ と共役することで、少ないエネルギー消費で大量(約90%)のグルコースを取り込む。次いで、下流のS2・S3セグメントに存在する2つの $\text{Na}^+$ と共役させる濃縮能力の高いトランスポーターSGLT1が、取り残した10%のグルコースを1つ残らず再吸収している。このように腎臓の近位尿細管では、効率性と完璧性を備えた巧妙な二段階吸収のシステムができあがっている。

しかし、これはあくまで健康人のシミュレーションであって、糖尿病患者の腎臓でのグルコースの流れは、かなり複雑になると考える。その理由として、1) 血糖の変動が激しいため、尿に流れるグルコース量が一定ではない、2) 患者により糸球体ろ過量が違うため、尿に流れるグルコース量を個別に考える必要がある、3) 肥満・糖尿病患者ではSGLT2の発現が増加している可能性がある、などが挙げられる。このように、糖尿病患者では腎臓でのグルコースの流れが個々の患者によってかなり異なることが想定できる。実際、血糖パラメーターと尿糖の値が平行に動かないのは、このような理由によるものかもしれない。

### 腎臓でSGLT2阻害薬が 尿糖を生じるイメージ

SGLT2阻害薬は名の通りSGLT2を選択的に阻害して尿糖を増加させ、血糖を下げる糖尿病治療薬である。近位尿細管上流部位のS1セグメントにおけるSGLT2による再吸収をブロックした結果、大量のグルコースが尿細管腔を流れ

るが、下流部位のS2・S3セグメントでSGLT1によって多くの再吸収を受ける。しかし、その一部は再吸収を受けることができず遠位尿細管へ流れ、それがそのまま尿糖となる。

2型糖尿病患者の尿沈渣中のSGLT2の遺伝子・蛋白発現、ならびに $\alpha$ -メチルグルコシドの取り込み活性が大きく上昇していると報告され、2型糖尿病ではSGLT2の発現が亢進して近位尿細管でのグルコース再吸収能が上昇していることが示唆されている。したがって、糖尿病患者におけるこのようなSGLT2の活性化が、さらに血糖値上昇に拍車をかけていると考えられる。先にも述べたが、糖尿病患者ではSGLT2の機能が個々の患者によってかなり異なることが想定され、これがSGLT2阻害薬による血糖降下の効果の違いとして現れている可能性が考えられる。

## SGLT2阻害薬による他の腎作用

臨床的にSGLT2阻害薬の降圧作用が指摘されている。各種臨床試験では、SGLT2阻害薬の投与により約3～10 mmHg収縮期血圧の低下を認めたとの報告が多い。その降圧機序は不明であるが、われわれは動物実験にてナトリウム利尿を生じることを明らかにしている。しかしここで重要なのは、理論的にはSGLT2阻害薬はナトリウム利尿を生じない薬剤であるということである。SGLT2阻害薬は近位尿細

管上流のS1セグメントでのSGLT2を阻害して $\text{Na}^+$ ：グルコース=1：1の再吸収を阻害するものの、大量のグルコースが下流のS2・S3セグメントに流れる。その結果、SGLT1による $\text{Na}^+$ ：グルコース=2：1による再吸収量が増加してしまい、理論的にはSGLT2阻害薬は近位尿細管では尿中ナトリウムの再吸収を抑制しない。しかし、このようなシミュレーションはあくまで健常人でのものであり、実際の糖尿病患者では異なっているかもしれない。もし、糖尿病患者のSGLT2の働きが異常に活性化されているとするならば、SGLT2を阻害することにより大量のグルコースが下流に流れ、SGLT1による $\text{Na}^+$ の再吸収量増加を超えたナトリウム利尿を生じることも予想できる。

一方、ナトリウム利尿の原因として尿中グルコース増加による浸透圧利尿作用も考えられるが、実際にSGLT2阻害薬が尿中浸透圧を増加したという報告はほとんどない(われわれのいくつかの動物実験でも、尿中浸透圧は増加しない)。また、SGLT2阻害薬による遠位尿細管でのグルコース暴露の影響(各トランスポーターの変化や腎血行動態など)などについても全く検討されていないのが現状であり、今後の研究が望まれている。その他、SGLT2阻害薬が尿酸値を下げるとの臨床報告もあるが、その作用メカニズムとして、腎尿細管におけるグルコース/尿酸のトランスポーターの関与が示唆されているが、詳細な機序は不明である。